

3 級エステルを有するプロドラッグの合成とそのナノ粒子の抗がん活性評価

(東北大多元研)○柴田暁貴, 小関良卓, 谷田恵太, 鈴木龍樹, Anh Thi Ngoc Dao, 笠井均
 Synthesis and fabrication of prodrug nanoparticle composed of tertiary ester and evaluation of its cytostatic activity (*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials (IMRAM), Tohoku University*) ○Aki Shibata, Yoshitaka Koseki, Keita Tanita, Ryuju Suzuki, Anh Thi Ngoc Dao, Hitoshi Kasai

In the field of anticancer agent development, nano-prodrugs (NPDs), which are composed of only prodrug molecules, have been reported to exhibit high pharmacological effects owing to their sufficient drug loading capacity.¹ However, the currently reported prodrug molecules that construct the NPDs would be rapidly hydrolyzed by the esterase in the body and induce side effects. To overcome this limitation, we aimed to develop novel NPDs that are stable against esterase and can selectively release drugs in cancer cells, in which prodrug esterified with tertiary hydroxy group with high steric hindrance is the component.

We synthesized the prodrugs (CPT-TML) composing of two types of trimethyl lock (TML) groups linked to the tertiary hydroxy group of the anticancer agent camptothecin (CPT) (**Fig.1**), and fabricated their NPDs with a particle size of about 100 nm by the reprecipitation method.² In the evaluation of *in vitro* cytostatic activity, CPT-TML-OAc NPDs exhibited similar pharmacological effects to CPT, while CPT-TML-OEt NPDs showed almost no activity (**Fig.2**). These results revealed that the tertiary ester has high hydrolysis resistance and the trigger for drug release is the regeneration of the phenolic hydroxy group in the TML group. We are investigating the synthesis of prodrug that can regenerate the phenolic hydroxy group in the TML group in response to cancer cell-specific stimuli.

Key words: drug delivery system; anticancer agent; tertiary ester; prodrug; nanoparticle

抗がん剤の開発において、プロドラッグ分子のみで構成されるナノ粒子（ナノ・プロドラッグ、NPDs）は、その高い薬物担持率から良好な薬理効果を発揮することが報告されている¹。しかし、NPDsを構成するプロドラッグ分子が血中や正常組織内のエステラーゼにより速やかに加水分解を受けることに起因した副作用の発現が懸念されている。そこで本研究では、立体障害の大きい3級ヒドロキシ基をエステル化したプロドラッグを用いてNPDsを作製することで、エステラーゼに対して安定であり、がん細胞内において選択的に薬物放出が可能な新たなNPDsの開発を目指した。

3級ヒドロキシ基を有する抗がん剤 Camptothecin (CPT) に対して2種類の Trimethyl lock (TML) 基を導入したプロドラッグ (CPT-TML) を合成し (**Fig.1**)、再沈法²により粒径 100 nm 程度の NPDs を作製した。*in vitro* 試験より、CPT-TML-OAc NPDs は CPT と同程度の薬理活性を示した一方、CPT-TML-OEt NPDs はほとんど薬理活性を示さなかった (**Fig.2**)。以上より、3級エステル部位は非常に高い加水分解耐性を有しており、TML 基におけるフェノール部位の生成が薬物放出のトリガーであることが明らかになった。現在、がん細胞特有の刺激に応答して TML 基のフェノール部位を生成することが可能な新たなプロドラッグの合成を検討している。

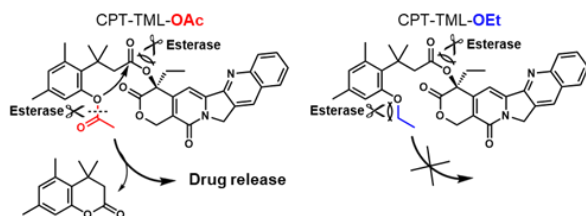


Fig.1 Expected drug release mechanism

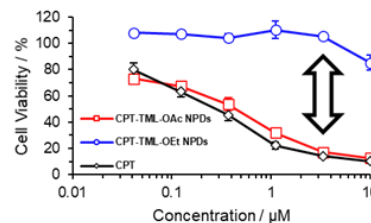


Fig.2 *In vitro* cytostatic activity of CPT-TML NPDs

1) Y. Koseki *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **92**, 1305 (2019). 2) H. Kasai *et al.*, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **31**, L1132 (1992).